

## Диагностика и лечение легочной гипертензии<sup>\*,\*\*</sup>

### Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций

**Председатель:** проф. Чазова И.Е. (Москва)

**Заместитель председателя:** к.м.н. Мартынюк Т.В. (Москва)

проф. Авдеев С.Н. (Москва), проф. Арутюнов Г.П. (Москва), к.м.н. Волков А.В. (Москва), к.м.н. Наконечников С.Н. (Москва), д.м.н. Привалова Е.В. (Москва).

### Общества

Всероссийское научное общество кардиологов

### Введение

В основу этих рекомендаций положены рекомендации по диагностике и лечению ЛГ, принятые ЕОК в 2005г. Одновременно в этом проекте учитываются национальные особенности в обследовании и лечении данной категории пациентов.

Национальные Рекомендации «Диагностика и лечение легочной гипертензии» предназначены для широкого круга специалистов — кардиологов, пульмонологов, ревматологов, терапевтов, врачей общей практики, в поле зрения которых могут оказаться больные ЛГ.

### Определение

Легочная гипертензия — группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением ЛСС, которое приводит к развитию правожелудочковой СН и преждевременной гибели пациентов.

ЛГ диагностируется при среднем давлении в ЛА > 25 мм рт.ст. в покое и > 30 мм рт.ст. при физической нагрузке.

---

\* Составлены с учетом Рекомендаций Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению ЛГ, 2005

\*\* Рекомендации опубликованы в журнале “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” 2007; 6 (6), Приложение 2.

## Клиническая классификация ЛГ

Клиническая классификация ЛГ необходима для стандартизации диагностических методов и лечебных мероприятий, проведения контролируемых исследований среди однородных групп пациентов (таблица 1).

### Факторы риска и ассоциированные клинические состояния

ФР ЛГ – любой экзогенный либо эндогенный фактор, состояние или заболевание, которые могут играть предрас-

полагающую роль или способствовать развитию ЛГ. ФР могут быть фенотипические признаки (возраст, пол), лекарственные препараты, химические вещества, инфекционные агенты и др. Термин АКС используется для обозначения таких клинических состояний, наличие которых связано со статически достоверным увеличением вероятности развития ЛГ.

Абсолютный риск развития ЛГ при наличии известных ФР достаточно

Таблица 1

Клиническая классификация ЛГ (Венеция, 2003)

<b>1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ):</b>	<b>2. Легочная гипертензия, ассоциированная с поражениями левых отделов сердца:</b>
1.1. Идиопатическая ЛГ (ИЛГ)	2.1. поражение левого желудочка
1.2. Семейная ЛАГ	2.2. поражения клапанов левого желудочка
1.3. Ассоциированная с:	<b>3. ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и /или гипоксемией</b>
1.3.1. коллагеновыми сосудистыми заболеваниями	3.1. хроническая обструктивная болезнь легких
1.3.2. врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)	3.2. интерстициальные заболевания легких
1.3.3. портальной гипертензией	3.3. нарушения дыхания во время сна
1.3.4. ВИЧ-инфекцией	3.4. альвеолярная гиповентиляция
1.3.5. лекарственными и токсическими воздействиями	3.5. высокогорная ЛГ
1.3.6. другими (поражения щитовидной железы, болезнь Гошера, болезнь накопления гликогена, наследственная геморрагическая телеангиэктазия, гемоглобинопатии, миелопролиферативные болезни, спленэктомия)	3.6. нарушения развития легких
1.4. Ассоциированная со значительным поражением вен или капилляров:	<b>4. ЛГ вследствие хронических тромботических или эмболических заболеваний:</b>
1.4.1. Легочная вено-окклюзионная болезнь	4.1. тромбоэмболическая обструкция проксимальных ЛА
1.4.2. Легочный капиллярный гемангиоматоз	4.2. тромбоэмболическая обструкция дистального русла ЛА
1.5. Персистирующая ЛАГ новорожденных	4.3. нетромботические легочные эмболии (опухоли, паразитарные заболевания, инородные тела)
	<b>5. Смешанные формы</b>
	саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфангиоматоз, компрессия легочных сосудов (аденопатия, опухоли, фиброзирующий медиастинит)

Таблица 2

Факторы риска ЛГ и АКС

определенные	вероятные	возможные	маловероятные
<i>Лекарственные препараты и токсины</i>			
Аминорекс	Амфетамин	Мета-амфетамины	Антидепрессанты
Фенфлурамин	L-триптофан	Кокаин	Оральные контрацептивы
Дексфенфлурамин		Химиотерапия	Эстрогены
Рапсовое масло			Табакокурение
<i>Демографические и медицинские условия</i>			
пол	Беременность Системная гипертензия	–	Ожирение
<i>Заболевания</i>			
определенные	вероятные	возможные	
ВИЧ-инфекция	Портальная гипертензия / заболевания печени Системные заболевания соединительной ткани Врожденные системно-легочные шунты	– заболевания щитовидной железы – заболевания крови – состояние после спленэктомии серповидно-клеточная анемия β-талассемия хронические миелопролиферативные заболевания – редкие генетические заболевания или болезни обмена болезнь Гоше болезнь фон Гьерка наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Ослера-Вебера)	

низок, поэтому индивидуальная чувствительность, генетическая предрасположенность, по-видимому, играют приоритетные роли. Все ФР и АКС можно классифицировать в соответствии со степенью ассоциации с ЛГ и наличием установленной причинной связи (таблица 2).

Различают «определенные» ФР ЛГ и АКС, при наличии взаимосвязей, подтвержденных несколькими независимыми наблюдениями, включая контролируемые исследования и доказан-

ные эпидемии; «вероятные», о которых свидетельствует ряд не противоречащих друг другу наблюдений, в т.ч. серии случаев, однако им не приписывается роль установленной причины; «возможные», когда причинно-следственная связь предполагается на основании серии клинических наблюдений, регистров, мнении экспертов; «маловероятные», с наличием которых связывались случаи ЛГ, но в контролируемых исследованиях причинно-следственная связь не была доказана.

### **Легочная вено-окклюзионная болезнь и легочный капиллярный гемангиоматоз**

ЛВОБ – редкое заболевание не установленной этиологии, при котором развитие и прогрессирование ЛГ связано с поражением мелких легочных вен и венул, в т.ч. тромботического характера.

Ранее ЛВОБ рассматривалась как подтип ПЛГ, однако, с учетом вероятных различий в патогенезе и лечении ЛВОБ и ПЛГ, в 1998г ЛВОБ была включена в категорию ЛВГ наряду с заболеваниями левых отделов сердца, компрессией легочных вен, фиброзирующим медиастинитом. В 2003г на III Мировом симпозиуме по ЛГ в Венеции (Италия) на основании сходных патоморфологических признаков, клинической картины и возможного развития отека легких при назначении простагландинов ЛВОБ и ЛКГ – доброкачественное неметастазирующее сосудистое образование, приводящее к развитию ЛГ – были объединены в один подтип клинического класса ЛАГ.

### **Классификация врожденных системно-легочных шунтов**

В основе классификации лежат тип и размеры дефекта, наличие или отсутствие экстракардиальных аномалий и статус коррекции врожденного порока сердца. Все эти факторы вносят вклад в развитие ЛГ, синдрома Эйзенменгера и определяют прогноз больных.

Синдром Эйзенменгера может быть как простым, так и сложным (~ 30% больных) пороком сердца. Среди простых пороков следует отметить наиболее частые – ДМЖП, ДМПП и ОАП. Синдром Эйзенменгера наблюдается у 10% неоперированных больных старше 2 лет с ДМЖП любого размера, при ДМПП – у ~ 4-6-% больных.

ЛГ развивается почти у всех больных с АОП, у 50% больных с ДМЖП при диаметре дефекта > 1 см и 10% больных с ДМПП при диаметре дефекта > 2 см. У больных с малыми и средними размерами дефектов ЛГ развивается только у 3% больных.

Обычно ранняя хирургическая коррекция порока сердца предотвращает развитие ЛГ. Однако у ряда больных тяжелая резидуальная ЛГ развивается после хирургической коррекции порока. В таких клинических ситуациях часто неясно, присутствовало ли необратимое поражение легочных сосудов до оперативного лечения порока сердца или легочное сосудистое заболевание прогрессирует, несмотря на успешно проведенную операцию.

#### *Классификация врожденных системно-легочных пороков сердца:*

1. Тип
  - Простой
  - ДМПП
  - ДМЖП
  - ОАП
  - Аномалия легочных вен
  - Комбинированный
  - Единственный желудочек
  - ДМПП и ДМЖП
  - Truncus arteriosus
2. Размеры
  - малый (при ДМПП < 2 см и ДМЖП < 1 см)
  - большой (при ДМПП > 2 см и ДМЖП > 1 см)
3. Ассоциированные экстракардиальные аномалии
4. Статус коррекции порока сердца:
  - неоперированный порок
  - частично скорректированный порок (дата)
  - спонтанно или оперативно скорректированный порок (дата)

## Патогенез ЛГ

В патогенезе ЛГ участвуют четыре основных патофизиологических феномена:

- вазоконстрикция
- редукция ЛСР
- снижение эластичности легочных сосудов
- облитерация легочных сосудов: тромбоз *in situ*, пролиферация ГМК.

До настоящего времени точно не установлены процессы, играющие триггерную роль в развитии патологических изменений в легочных сосудах при ЛГ. Современные теории патогенеза ЛГ фокусируют внимание на дисфункции или повреждении эндотелия, приводящих к нарушению баланса между вазоконстриктивными и вазодилатирующими субстанциями и развитию вазоконстрикции. Освобождение неидентифицированных хемотаксических агентов из поврежденных клеток эндотелия вызывает миграцию ГМК в интиму легочных артериол. Секреция локально активных медиаторов с выраженным вазоконстрикторным эффектом способствует развитию тромбоза *in situ*, трансформируя состояние ЛСР из обычного антикоагулянтного состояния вследствие освобождения простаглицина и ингибитора тканевого активатора плазминогена в прокоагулянтное. В результате образуется порочный круг: повреждение эндотелия неуклонно прогрессирует и приводит к ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации. При этом патологические процессы затрагивают все слои сосудистой стенки, различные типы клеток – эндотелиальные, ГМК, фибробласты. В адвентиции наблюдают повышенную продукцию экстрацеллюлярного матрикса, включая коллаген, эластин, фибронектин и тенасцин. Воспалительные клетки и тромбоциты также играют существенную роль в развитии ЛГ. В плазме крови больных ЛГ повышены уровни провоспалительных цитокинов, в

тромбоцитах нарушается метаболизм серотонина.

При исследовании вазоактивных субстанций были отмечены повышенная продукция тромбоксана и мощного вазоконстрикторного пептида эндотелиального происхождения с митогенными свойствами в отношении ГМК – ЭТ-1, дефицит вазодилататора простаглицина и NO.

У большинства больных с СЛГ, а также у ряда больных со спорадическими случаями ЛГ – ИЛГ обнаруживают ассоциацию с мутациями гена, локализуемого на 2 хромосоме и кодирующего рецептор типа II к протеину костного морфогенеза. Однако до сих пор не установлена патобиологическая взаимосвязь между генетическими нарушениями и развитием ЛГ. Обращает на себя внимание, что высокая частота ИЛГ и низкая пенетрация при СЛГ (~ 20% мутаций приводит к манифестации заболевания) указывают на то, что для развития заболевания необходимы дополнительные триггеры. Это может быть полиморфизм генов, кодирующих NO-синтазу, карбимил-фосфат синтазу, синтез переносчиков серотонина, или другие стимулы, ответственные за контроль роста легочных сосудистых клеток. У отдельных пациентов, а также в семьях с наследственной геморрагической телеангиэктазией (болезнь Осле-ра-Вебера-Рандю) описаны мутации генов рецепторов фактора некроза опухоли  $\beta$ , активин-подобной киназы 1, эндоглина.

Таким образом, отдельные патобиологические процессы в клетках и тканях больных ЛГ установлены, однако взаимодействия этих механизмов в развитии и прогрессировании заболевания точно неизвестны. Теоретически можно предположить, что наследственная предрасположенность реализуется под воздействием ФР, вызывая изменения различных типов клеток (тромбоциты, ГМК, эндотелиальные, воспали-

тельные клетки), а также в экстрацеллюлярном матриксе ЛМЦР.

Дисбаланс между тромботическими, митогенными, провоспалительными, вазоконстриктивными факторами и механизмами обратного действия – антикоагулянтными, антимитогенными, вазодилатирующими, способствует вазоконстрикции и

тромбозам, пролиферативным и воспалительным изменениям в ЛМЦР.

Известно, что эти механизмы ответственны за развитие и прогрессирование патологических обструктивных процессов в легочных сосудах при ЛГ, увеличение ЛСС, перегрузку и декомпенсацию ПЖ, гибель больных.

## Диагностика

Стратегия диагностики при ЛГ предусматривает комплексное обследование пациента с целью установления диагноза, оценки клинического класса и типа ЛГ, а также функционального и гемодинамического статуса больных. Целесообразно выделить следующие этапы диагностического и дифференциально-диагностического процесса (рисунок 1):

- I. подозрение на наличие у больного ЛГ (ЛГ – предварительный диагноз);
- II. верификация диагноза ЛГ;
- III. установление клинического класса ЛГ;
- IV. оценка ЛГ (тип, ФК).

### Этапы диагностики ЛГ

- I. подозрение на наличие у больного ЛГ
  - клинические симптомы,
  - физикальное обследование,
  - процедуры скрининга,
  - случайные находки
- II. верификация диагноза ЛГ
  - ЭКГ,
  - рентгенография органов грудной клетки,
    - трансторакальная ЭхоКГ,
    - гемодинамические показатели – катетеризация правых отделов сердца, тесты на вазореактивность
- III. установление клинического класса ЛГ
  - ФВД,
  - анализ газового состава артериальной крови,
  - вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких,

- КТ,
  - АПГ
- IV. оценка ЛГ

- тип (общий и биохимический анализы крови, иммунологическое исследование, тест на ВИЧ, УЗИ внутренних органов)
- функциональная способность больных: тест 6-МХ, кардиопульмональный тест (пиковое потребление  $O_2$ , анаэробный порог)

### Этап I. Подозрение на наличие у больного ЛГ (ЛГ – предварительный диагноз)

Клинические признаки и симптомы, указывающие на наличие ЛГ. Все клинические симптомы ЛГ, выявляемые при расспросе и осмотре больных, не являются патогномоничными, что часто затрудняет раннюю диагностику. Клинические симптомы – одышка, слабость, повышенная утомляемость, боли в области сердца, головокружения и синкопальные состояния, обусловлены, главным образом, двумя основными причинами: нарушенным транспортом  $O_2$  и снижением СВ. Характерными симптомами ЛГ являются кашель и кровохарканье.

На начальном этапе заболевание может протекать бессимптомно, тем не менее одышка при физической нагрузке является наиболее частым дебютом болезни.

*Одышка* инспираторного характера различной степени выраженности: от минимальной, возникающей лишь при значительной физической нагрузке, до имеющей мес-

то даже в покое. Как правило, с течением болезни одышка прогрессивно нарастает. Приступов удушья обычно не наблюдается.

*Боли в грудной клетке* у пациентов ЛГ обычно носят неопределенный характер: давящие, ноющие, колющие, сжимающие; без четкого начала; продолжительностью от нескольких минут до суток; усиливаются при физической нагрузке; обычно не купируются приемом нитроглицерина. У ряда пациентов с ЛГ наблюдаются типичные приступы стенокардии: интенсивные приступообразные боли сжимающего характера, локализующиеся за грудиной, иногда иррадирующие в левую лопатку и левую руку, что может маскировать ИБС и даже ОИМ.

Более чем у половины больных ЛГ отмечаются *головокружения и обмороки*, провоцируемые физической нагрузкой. Обычная продолжительность обмороков 2-5 минут, иногда 20-25 минут. Большинство больных жалуется на сердцебиения и перебои в работе сердца, при этом на ЭКГ злокачественные нарушения ритма, как правило, не регистрируются, чаще – синусовая тахикардия.

На *кашель* жалуется треть больных ЛГ, по-видимому, он связан с застойными явлениями и присоединением воспалительных изменений в легких и бронхах. *Кровохарканье* (<10% больных с ЛГ) обычно возникает однократно, но может продолжаться несколько дней, связано как с ТЭ в мелкие ветви ЛА, так и вследствие разрыва мелких легочных сосудов в связи с высокой ЛГ.

При *физикальном осмотре* пациентов с ЛГ наиболее часто обращает на себя внимание акроцианоз, при длительном течении болезни – изменение фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол», изменение формы грудной клетки, у больных с эмфиземой легких – «бочкообразная» грудная клетка». При развитии правожелудочковой СН у больных отмечаются набухшие шейные вены, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. При аускультации с большой долей вероятности



Рис. 1 Этапы диагностического пути у больных ЛГ.

можно установить наличие патологии легких и сердца, а также выраженность ЛГ. Характерными аускультативными признаками ЛГ служат акцент II тона над ЛА, пан-систолический, систолический шум трикуспидальной недостаточности, шум Грехема Стилла.

Симптомы, связанные с сопутствующими заболеваниями. Ортопноэ и пароксизмальное нарастание одышки в ночные часы указывает на повышение венозного давления и застойные явления в МКК из-за поражения левых отделов сердца. Артралгии, кожные проявления, лихорадка и другие симптомы поражения соединительной ткани, указывают на связь ЛГ с системными заболеваниями соединительной ткани. Храп и ночное апноэ, наличие нарушений (остановок) дыхания во время сна требует проведения полисомнографического исследования.

Симптомы прогрессирования заболевания. Отеки нижних конечностей, асцит, снижение аппетита, выраженная слабость свидетельствуют о дисфункции ПЖ, нарастании степени трикуспидальной недостаточности. Для оценки динамики течения заболевания и эффективности терапии необходимо количественно оценивать толерантность к физической нагрузке (ФК, тест 6-МХ).

Анамнестические сведения. Благодаря установленной генетической предрасположенности к ЛГ необходимо исключить наличие характерной клинической симптоматики у родственников больного. Следует учитывать потенциальный риск развития ЛГ при применении лекарственных препаратов, токсинов (аноректики, рапсовое масло), химиотерапии (циклофосфан, блеомицин и др.).

Диагноз высоко вероятен у больных с симптомами ЛГ, возникающими на фоне системных заболеваний соединительной ткани, портальной гипертензии, ВИЧ-инфекции, врожденных пороков сердца со

сбросом крови слева направо, венозных тромбозов.

## Этап II. Верификация диагноза ЛГ

При обнаружении тех или иных патологических изменений, указывающих на наличие ЛГ, необходимо выполнить больному ряд инструментальных методов обследования.

ЭКГ выявляет признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ, дилатации и ГПП (р-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо. ГПЖ присутствует у 87%, отклонение электрической оси сердца вправо у 79% больных ИЛГ. Учитывая, что чувствительность ЭКГ при ЛГ составляет только 55%, а специфичность 70%, она не всегда является методом скрининга в диагностике ЛГ. У больных с тяжелой ЛГ можно регистрировать неизмененную ЭКГ.

Если изменения на ЭКГ возникают лишь при наличии достаточно выраженной гипертрофии правых отделов сердца, то с помощью ВКГ можно диагностировать эти изменения в более ранних стадиях. ФКГ позволяет не только диагностировать ЛГ или гиперволемию в МКК, но и относительную недостаточность трикуспидального клапана и клапана ЛА, а также обнаружить приобретенные и врожденные пороки сердца, сопровождающиеся вторичной ЛГ.

Рентгенография органов грудной клетки позволяет уточнить этиологию ЛГ: обнаружить интерстициальные заболевания легких, приобретенные и врожденные пороки сердца, а также судить о тяжести ЛГ. Основными рентгенологическими признаками ЛГ являются выбухание ствола и левой ветви ЛА, которые формируют в прямой проекции II дугу по левому контуру сердца, расширение корней легких, увеличение правых отделов сердца. У 90% больных ИЛГ на момент установления диагноза, при мягкой ЛГ вследствие заболеваний левых отделов, при ЛВОБ рентгенологическая картина легких и сердца может быть не изменена. У большинства

Таблица 3

ОФП для оценки вазореактивности больных ЛГ

препарат	путь введения	T 1/2	стартовая доза	лечебная доза	длительность
PG E <sub>1</sub>	в/в	3 мин.	5 нг/кг/мин.	до 30 нг/кг/мин.	30-40 мин.
NO	ингаляционный	15-30 сек.	10 ppm	20-40 ppm	5 мин.

больных ИЛГ отмечается повышение прозрачности легочных полей на периферии за счет обеднения легочного рисунка.

Трансторакальная ЭхоКГ считается наиболее ценным неинвазивным методом диагностики ЛГ, т. к. не только позволяет оценить уровень СДЛА, но и дает важную информацию о причине и осложнениях ЛГ. С помощью этого метода диагностики можно исключить поражения митрального, аортального клапанов, болезни миокарда, врожденные пороки с шунтированием крови слева направо, приводящие к развитию ЛГ.

При отсутствии обструкции выносящего тракта ПЖ по степени трикуспидальной регургитации можно расчетным путем определить величину СДЛА с помощью модифицированного уравнения Бернулли:  $\Delta P = 4V^2$ , где  $\Delta P$  – градиент давления через трехстворчатый клапан,  $V$  – скорость трикуспидальной регургитации в м/с. Если  $\Delta P < 50$  мм рт.ст., то СДЛА =  $\Delta P$ . При  $\Delta P < 85$  мм рт.ст. СДЛА =  $\Delta P + 10$  мм рт.ст., при  $\Delta P > 85$  мм рт.ст. СДЛА =  $\Delta P + 15$  мм рт.ст.

Трикуспидальная регургитация определяется у большинства больных ЛГ (74%). В исследованиях установлена корреляционная связь (0,57-0,93) между давлением, измеренным при ЭхоКГ и во время катетеризации правых отделов сердца и ЛА.

СДПЖ у здоровых людей в возрасте 1-89 лет составляет  $28 \pm 5$  мм рт.ст. (15-57 мм рт.ст.) и увеличивается с возрастом и ростом ИМТ. Мягкая ЛГ может быть установлена при 36-50 мм рт.ст. или скорости трикуспидальной регургитации 2,8-3,4 м/сек.

У пациентов с ЛГ имеет место расширение полостей ПП и ПЖ, утолщение передней стенки ПЖ, изменяется характер

движения МЖП: в систолу она смещается «парадоксально» в сторону ПЖ. В/в введение физиологического раствора позволяет определить открытое овальное окно, ДМПП типа венозного синуса. Для подтверждения наличия открытия овального окна или небольшого ДМПП, с целью оценки точного размера требуется проведение чреспищеводной ЭхоКГ.

Катетеризация правых отделов сердца и тесты на вазореактивность выполняют с целью верификации диагноза ЛГ, оценки тяжести гемодинамических нарушений и проведения тестов на вазореактивность. Необходимо анализировать следующие параметры: давление в ПП, и ЛА (СДЛА, ДДЛА, ДЛАСр), ДЗЛА, СВ методом термодилюции или методом по Фику в случаях наличия системно-легочных шунтов, АД, ЛСС и ССС, насыщение O<sub>2</sub> артериальной и венозной крови, а также крови из верхней полой вены при системно-легочных шунтах.

ЛАГ определяется при ДЛАСр > 25 мм рт.ст., в покое и > 30 при физической нагрузке, давлении ДЗЛА < 15 мм рт.ст., ЛСС > 3 мм рт.ст./л/мин. (единицы Вуда). Катетеризация левых отделов сердца необходима в редких случаях, когда не удается измерить ДЗЛА.

Верификация диагноза ЛГ с помощью катетеризации правых отделов сердца необходима для больных мягкой ЛГ по данным доплеровского исследования, имеющих II и III ФК (ВОЗ) для определения тактики лечения. У больных с умеренной и тяжелой ЛГ катетеризация правых отделов сердца с определением гемодинамических показателей необходима для оценки прогноза.

Повышенное среднее давление в ПП и ДЛАСр, низкий СВ и сатурация венозной

крови  $O_2$  свидетельствуют о худшем прогнозе у больных ИЛГ.

С помощью ОФП во время катетеризации правых отделов сердца и ЛА можно определить потенциальный успех лечения АК. Для ОФП используются короткодействующие вазодилататоры, воздействующие на МКК:  $PGE_1$  и ингаляционный NO (таблица 3).

Положительная ОФП определяется при снижении ДЛАСр более чем на 10 мм рт.ст., достижении абсолютной величины ДЛАСр < 40 мм рт.ст. при увеличении или отсутствии динамики СВ. Только четверть больных ИЛГ, которые имеют положительную ОФП, можно с успехом длительно лечить АК. Из-за возможных серьезных осложнений не следует назначать АК эмпирически, без проведения ОФП.

У больных с хронической ТЭЛА, врожденными пороками сердца необходимо также оценивать ОФП для определения потенциального успеха терапии АК.

### Этап III. Установление клинического класса ЛГ

Следующий этап диагностики направлен на определение клинического класса ЛГ с учетом клинической классификации, представленной в таблице 1.

На этом этапе необходимо провести трансторакальную ЭхоКГ, легочные функциональные тесты (газовый состав артериальной крови), вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких, КТ, АПГ.

Исследование ФВД позволяет определить вклад поражения дыхательных путей или паренхиматозного заболевания легких в развитие ЛГ: выявить обструктивные или рестриктивные изменения с целью дифференциальной диагностики ЛГ и уточнения тяжести поражения легких. Для больных ЛГ характерны: уменьшение диффузионной способности монооксида углерода (40-80% от нормы), небольшое или умеренное снижение легочных объемов, нормальное или

незначительно сниженное  $p_aO_2$  и обычно сниженное из-за альвеолярной гипервентиляции  $p_aCO_2$ . Наличие необратимой обструкции дыхательных путей свидетельствует в пользу ХОБЛ как причины гипоксической ЛГ. Сниженные легочные объемы и диффузионная способность легких могут указывать на наличие интерстициального заболевания. Полисомнография позволяет исключить обструктивные нарушения во время сна и эпизоды десатурации.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких. У больных ЛГ можно обнаружить как абсолютно неизменную картину, так и небольшие периферические субсегментарные дефекты перфузии без нарушенной вентиляции. Этот метод наиболее информативен в диагностике клинического класса 4 – хронической ТЭЛА и ее ветвей. При этом дефекты перфузии обнаруживают в долевых и сегментарных зонах. В дифференциальной диагностике ИЛГ и хронической ТЭЛА чувствительность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких составляет 90-100%, а специфичность 94-100%. У больных с паренхиматозной болезнью легких перфузионные дефекты совпадают с дефектами вентиляции.

Компьютерная томография. КТ играет важную роль в дифференциальной диагностике ЛГ. Обеспечивая детальное изображение легочной паренхимы, позволяет диагностировать интерстициальные заболевания легких и эмфизему. При застойной левожелудочковой недостаточности можно обнаружить феномен «матового стекла» и утолщение интерлобулярных септ. Диффузное двустороннее утолщение интерлобулярных септ, наличие мелких, плохо очерченных очаговых теней указывают на ЛКГА.

КТ позволяет оценить состояние легочных полей, а также сердца и сосудов с помощью контрастирования полостей сердца и просвета сосудов при в/в введении 80-120 мл контрастного вещества. КТ-картина хронической ТЭЛА: полная окклюзия

ЛА или ее ветвей, наличие эксцентрических дефектов вследствие тромбозов или реканализованные тромбы.

МРТ используется у больных ЛГ для оценки патологических и функциональных изменений сердца и легочного кровообращения, обычно не используется в рутинной практике. Главными преимуществами метода служит трехмерный (объемный) способ получения изображений без артефактов от костей и легочных полей, высокое пространственное разрешение, а также отсутствие лучевой нагрузки, неинвазивность, естественный контраст от движущейся крови. Чаще всего МРТ используется при обследовании пациентов с ИЛГ, ТЭЛА, врожденными пороками сердца со сбросом крови слева направо.

АПГ традиционно считается наилучшим методом, позволяющим установить показания к эндартерэктомии. У больных с подозрением на хроническую ТЭЛА, не подтвержденную при вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких, для диагностики дистальных обструкций ЛСР целесообразно проведение АПГ.

Процедура проходит без осложнений при наличии высокоспециализированного персонала, применении современных контрастов, при этом возможно селективное контрастирование правой и левой основных ветвей ЛА и анализ в множественных проекциях.

#### **Этап IV. Оценка ЛГ: тип, толерантность к физической нагрузке**

Больным ЛГ необходимо выполнять рутинные лабораторные тесты: биохимический и общий анализы крови, исследовать коагулограмму, уровни D-димера, антитромбина III, протеина С для исключения тромбофилии, оценивать гормональную функцию щитовидной железы, определять титр антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину). Примерно треть больных

ИЛГ имеют повышенный титр антинуклеарных антител ( $< 1:80$ ). Больные ЛГ с существенно повышенным титром антител или подозрением на наличие системного заболевания соединительной ткани нуждаются в консультации ревматолога. Всех больных в обязательном порядке следует тестировать на ВИЧ-инфекцию.

Анализ крови и иммунологические показатели. Анализы крови: общий – содержание Hb, эритроцитов, Ht, лейкоцитов, тромбоцитов; биохимический – оценка функции почек, печени, содержания белка; иммунологический – определение антител к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт; коагулограмма крови; гормоны щитовидной железы, ТТГ; серологический тест на ВИЧ.

УЗИ внутренних органов позволяет надежно исключить цирроз печени и / или портальную гипертензию. Использование цветовой доплерографии позволяет дифференцировать пассивную портальную гипертензию вследствие правожелудочковой СН или возникновения транспеченочного венозного градиента при циррозе печени.

Определение функциональной способности больных ЛГ. Объективная оценка функциональной способности больных ЛГ необходима для оценки тяжести ЛГ и динамики клинического состояния на фоне проводимого лечения. При изучении толерантности к физической нагрузке наиболее часто используется тест 6-МХ и кардиопульмональный нагрузочный тест с оценкой газообмена.

*Тест 6-МХ* – простая, дешевая проба, имеющая прогностическое значение для пациентов ЛГ. Дистанция в тесте 6-МХ обратно коррелирует с ФК (ВОЗ) (Приложения 1 и 2). Тест обычно дополняется оценкой одышки по Borg G 1982. Снижение насыщения  $O_2$  артериальной крови более чем на 10% во время теста 6-МХ указывает на повышенный риск летальности. Дистанция в тесте 6-МХ является первичной конечной точкой

в большинстве многоцентровых исследований у больных ЛГ.

**Кардиопульмональный нагрузочный тест** дает возможность оценить вентиляцию и газообмен во время дозированной физической нагрузки: индекс пикового потребления  $O_2$ , анаэробный порог. У больных ЛГ снижена величина анаэробного порога и пиковое потребление  $O_2$ . Кардиопульмональный нагрузочный тест ранее использовался в многоцентровых исследованиях, но не доказал очевидных преимуществ перед тестом 6-МХ, т. к. технически более сложен, не позволяет оценивать эффективность терапии, а полученные результаты зависят от опыта медицинского персонала.

**Оценка тяжести ЛГ – ФК.** Для характеристики тяжести ЛГ используется функциональная классификация ВОЗ – модифицированный вариант классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA) по ФК, предложенный для пациентов с недостаточностью кровообращения:

**Класс I** – больные ЛГ без ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает появления одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.

**Класс II** – больные ЛГ, приводящей к некоторому снижению физической активности. В покое они ощущают себя комфортно, однако обычная физическая активность сопровождается появлением одышки, слабости, болей в грудной клетке, головокружения.

**Класс III** – больные ЛГ, приводящей к выраженному ограничению физичес-

кой активности. Небольшая физическая активность вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.

**Класс IV** – больные ЛГ не способны выполнять любую физическую нагрузку без появления вышеперечисленных клинических симптомов. Одышка или слабость могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной физической нагрузке.

**Биопсия легких.** Выполнение открытой и торакоскопической биопсии легких сопряжено с риском осложнений. В рутинной клинической практике этот метод обычно не используется.

#### **Факторы, влияющие на прогноз больных ЛГ:**

- ФК (ВОЗ)
- Наличие признаков правожелудочковой СН
- Толерантность к физической нагрузке
- Дистанция в тесте 6-МХ
- Уровень пикового потребления  $O_2$
- ЭхоКГ-параметры
- Наличие перикардального выпота
- Размер ПП, ЛЖ
- Гемодинамические параметры: давление в ПП, ДЛАСр, СВ
- Уровень сатурации венозной крови
- Данные ОФП
- Наличие гиперурикемии
- Уровень мозгового натрийуретического пептида
- Содержание тропонина, норэпинефрина плазмы крови
- Концентрация ЭТ-1 в плазме крови

## Лечение ЛГ

На протяжении многих десятилетий в лечении больных ЛГ наблюдался крайне медленный прогресс. Ситуация существенно изменилась в последние годы, благодаря значительному увеличению числа контролируемых исследований. АК,

антикоагулянты, СГ, кислородотерапия, несмотря на отсутствие соответствующих рандомизированных исследований в настоящее время, составляют стандартную терапию, широко назначаемую больным ЛГ. Вместе с тем появились новые

группы лекарственных препаратов, эффективность и безопасность которых доказана результатами контролируемых исследований.

### Общие рекомендации

Для всех без исключения больных ЛГ актуальны общие рекомендации, соблюдение которых позволяет уменьшить риск возможного ухудшения течения болезни вследствие определенных обстоятельств и внешних факторов. В повседневной жизни пациенты с ЛГ должны избегать возникновения таких потенциально опасных симптомов, как выраженная одышка, синкопе, боли в грудной клетке; запрещаются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме. Одновременно больным ЛГ следует поддерживать адекватное состояние скелетной мускулатуры, выполняя ежедневные дозированные физические нагрузки, не вызывающие вышеуказанных симптомов, что способствует улучшению КЖ и уменьшению клинической симптоматики.

Гипоксия усугубляет вазоконстрикцию при ЛГ, поэтому во время полетов на авиатранспорте для больных ЛГ необходимо обсудить возможность проведения дополнительной кислородотерапии.

Профилактика инфекционных заболеваний является крайне важной задачей для больных ЛГ. Следует рекомендовать пациентам вакцинацию от гриппа и пневмококковой инфекции. Возникновение пневмонии усугубляет течение болезни и является причиной смертельных исходов у 7% больных ЛГ.

Беременность, роды, ГЗТ в постменопаузальном периоде связаны с повышенным риском ухудшения течения заболевания и смертности у этой категории больных. Всем пациенткам с ЛГ репродуктивного возраста должны быть рекомендованы соответствующие методы контрацепции.

Тяжелые ССЗ по данным ЕОК вызывают материнскую смертность в 30-50% случаев. Взаимосвязи между использованием оральных контрацептивов и возникновением ЛГ в значительном числе исследований доказать не удалось. У больных ЛГ более предпочтительно использовать эстроген-несодержащие контрацептивы, барьерные методы контрацепции, хирургическую стерилизацию. ГЗТ показана пациенткам ЛГ в постменопаузе лишь при выраженных климактерических симптомах и условии достижения адекватного контроля системы свертывания крови.

Больные ЛГ высокочувствительны к снижению уровня Hb в крови, поэтому даже слабо выраженная анемия требует быстрого, эффективного лечения. У больных ЛГ с выраженной гипоксией, например на фоне легочно-системных шунтов, возникает вторичный эритроцитоз. При уровне Ht > 65% и наличии симптомов, указывающих на повышенную вязкость крови (головные боли, нарушение концентрации внимания) показаны кровопускания.

### Медикаментозное лечение

Антикоагулянты и дезагреганты. Показания для назначения ОАК у больных ЛГ связаны с традиционными ФР венозных ТЭ, такими как СН, малоподвижный образ жизни, а также предрасположенностью к тромботическим изменениям в ЛМЦР и эластических ЛА.

Благоприятные эффекты ОАК показаны в одноцентровых, ретроспективных исследованиях у больных ИЛГ и ЛГ вследствие приема аноректиков. Целевой уровень МНО при ИЛГ составляет 1,5-2,5. При других формах ЛГ решение о назначении ОАК должно в каждом случае приниматься индивидуально на основании оценки соотношения риск/эффективность.

В качестве альтернативы Варфарину у ряда пациентов ЛГ с повышенным рис-

ком кровотечений или непереносимостью препарата, ранее предлагали использовать небольшие дозы гепарина (до 15000-20000 ЕД/сут.) до повышения АЧТВ в 1,5-1,7 раза по сравнению с контролем. В последние годы успешно внедрен в клиническую практику новый класс антикоагулянтов — низкомолекулярные гепарины. Это фрагменты стандартного гепарина с молекулярным весом от 1000 до 10000 дальтон. Изменение молекулярной массы существенно изменило фармакокинетику препаратов: большинство белков плазмы с ними не связываются, а это служит отличной биодоступности при применении низкомолекулярных гепаринов в небольших дозах и «предсказуемости» антикоагулянтного эффекта при фиксированной дозе. Наиболее доступными низкомолекулярными гепаринами являются Надропарин и Эноксапарин. В течение 1-го месяца терапии применяются дозы Надропарина 15000 UAXa IC 2 раза в сутки или Эноксапарина 1 мг/кг веса 2 раза в сутки, в последующем — меньшие профилактические дозы: Надропарин 7500 UAXa IC 1-2 раза в сутки и Эноксапарин 20-40 мг 1-2 раза в сутки.

Важно помнить о возможности назначения дезагрегантов у больных ЛГ. Наиболее популярным препаратом из этой группы является ацетилсалициловая кислота, простой в применении препарат, назначение которого не сопряжено с необходимостью лабораторного контроля. Предпочтительно назначение специальной формы Аспирина, покрытого кишечнорастворимой оболочкой, высвобождаемого в щелочной среде кишечника, что сводит к минимуму риск ulcerогенного действия.

Диуретики. Мочегонные препараты позволяют улучшить клиническое состояние больных ЛГ и рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации, хотя специальные рандомизированные

исследования до настоящего времени не проводились. Право выбора конкретного препарата остается за клиницистами. Дозы диуретиков следует аккуратно титровать во избежание резкого падения ОЦК и снижения системного АД. Применяются петлевые диуретики: Фуросемид 20-120 мг/сут., Этакриновая кислота 50-100 мг/сут., Торасемид 5-10 мг/сут. Целесообразно дополнительное назначение антагониста альдостерона: Спиринолактон 25-150 мг/сут. Во всех случаях применения диуретиков необходимо тщательно контролировать содержание электролитов в крови, а также состояние функции почек.

Кислородотерапия. Большинство больных ЛГ имеют незначительную артериальную гипоксию в покое. Исключением являются пациенты с ЛГ на фоне врожденных пороков сердца, у которых вследствие шунтирования крови справа-налево развивается рефрактерная к кислородотерапии гипоксемия. У ряда больных с выраженной гипоксемией обнаруживают вторичное открытое овальное окно.

Эффективность длительных (до 12-15 часов в сут.) ингаляций O<sub>2</sub> (2 л/мин.) показана у больных ЛГ на фоне ХОБЛ. При этом важно поддерживать сатурацию на уровне не менее 90%.

Сердечные гликозиды и инотропные препараты. Снижение сократимости ПЖ при ЛГ является одним из важнейших механизмов развития и прогрессирования СН, поэтому инотропные препараты могут быть показаны больным ЛГ. В/в назначение дигоксина у больных ИЛГ способствует некоторому повышению СВ и сопровождается существенным уменьшением уровня норадреналина в плазме крови. СГ могут назначаться в редких случаях МА у больных ЛГ для урежения желудочкового ритма. Добутамин у больных ЛГ используется лишь в терминальной стадии заболевания и в ряде случаев

Таблица 4

АК для лечения больных ЛГ

Лекарственный препарат	Началь - ная доза	Прирост дозы каждые 3-5-дней	Суточная доза (СДЛА< 50 мм рт.ст.	Суточная доза (СДЛА 50-100 мм рт.ст.)	Суточная доза (СДЛА> 100мм рт.ст.
нифедипин	20-40мг	на 20мг	40-60мг	80-120мг	120-180мг
исрадипин	2,5-5мг	на 2,5-5мг	7,5-10мг	10-12,5мг	12,5-15мг
амлодипин	2,5-5мг	на 2,5мг	10мг	12,5мг	15мг
лацидипин	2-4мг	на 2мг	4мг	4-8мг	8мг
дилтиазем	30-60мг	на 30мг	120-180мг	180-240мг	240-360мг

позволяет достичь стабилизации состояния.

**Антагонисты кальция.** Вазоконстриктивная теория патогенеза ЛГ базируется на присутствии гипертрофии меди в ЛА и артериолах, а также уменьшении ЛСС при назначении вазодилататоров. Очевидно, только у меньшей части больных ЛГ при назначении вазодилататоров, в частности АК, возможно достичь клинически значимого снижения ДЛА.

Благоприятные клинические и прогностические эффекты АК, назначаемых в высоких дозах у больных ЛГ с положительной острой пробой, были показаны в одноцентровых, нерандомизированных исследованиях. К числу рекомендованных для лечения ЛГ в настоящее время относятся дигидропиридиновые АК и Дилтиазем.

Выбор препарата определяется исходной ЧСС. Пациентам с ЧСС < 80 уд/мин в покое следует рекомендовать АК дигидропиридинового ряда. Амлодипин является препаратом выбора для пациентов с ЛГ при наличии правожелудочковой СН. Суточные дозы препаратов, доказавшие эффективность, достаточно высокие (таблица 4). При относительной тахикардии (ЧСС > 80 уд/мин в покое) следует отдать предпочтение Дилтиазему.

Важно подчеркнуть, что терапию АК следует начинать под строгим гемодинамическим контролем только больным ЛГ, отвечающим на применение вазодилатато-

ров. Для проведения пробы используют следующие начальные дозы препаратов: 20 мг Нифедипина или 60 мг Дилтиазема, затем каждый час назначается та же доза до 20% снижения СДЛА, определенного при катетеризации правых отделов сердца или ЭхоКГ. 50% от эффективной в острой пробе дозы необходимо назначать каждые 6-8 часов ежедневно. Титровать дозу препарата следует постепенно в течение нескольких недель до максимально переносимых. Иногда системная гипотония, отеки голеней и стоп препятствуют увеличению дозы. Назначение СГ и/или диуретиков в некоторых случаях позволяет справиться с побочными эффектами АК.

Терапия АК показана: пациентам с СИ > 2,1 л/мин/м<sup>2</sup>, и/или сатурацией венозной крови > 63%, и/или давлением в ПП < 10 мм рт.ст. и с положительным ответом на острое назначение вазодилататора. Пациенты, наилучшим образом реагирующие на назначение АК, как правило, демонстрируют снижение ДЛА и ЛСС до 50% от исходного, а часто – до нормальных значений.

У пациентов с СИ > 2,1 л/мин/м<sup>2</sup>, и/или сатурацией венозной крови > 63%, и/или давлением в ПП < 10 мм рт.ст. и с отрицательной острой пробой успех назначения вазодилататора маловероятен и может вызвать побочные эффекты.

При СИ < 2,1 л/мин/м<sup>2</sup>, и/или сатурацией венозной крови < 63%, и/или давле-

нием в ПП > 10 мм рт.ст. АК абсолютно противопоказаны.

Не более 25% больных ЛГ имеют положительную пробу с вазодилататором, из них лишь у половины удается поддержать клинко-гемодинамический эффект при длительном назначении АК.

Простагландины. PG — липидные соединения уникальной структуры, образующиеся из единого субстрата арахидоновой кислоты, медиаторы биологических функций, участвующие в т.ч. в регуляции сосудистого тонуса. В настоящее время PG рассматриваются как перспективная группа препаратов для лечения ЛГ, поскольку помимо вазодилатирующего обладают антиагрегационным и антипролиферативным действиями.

PG E<sub>1</sub> — вазодилатирующий PG, который первым эффективно использовался для лечения больных ЛГ. Благодаря очень короткому периоду полувыведения (3-5 мин) возможно быстро титровать дозу до максимальной и при необходимости почти моментально остановить действие препарата. 90% PG E<sub>1</sub> инактивируется в легких, поэтому его поступление в большой круг кровообращения ничтожно мало и выраженной системной гипотонии, как правило, не отмечается.

Наличие антиагрегационного эффекта делает PG E<sub>1</sub> привлекательным с учетом выраженных нарушений в системе гемостаза у больных ЛГ. Наиболее удобна схема терапии, при которой небольшая стартовая доза 5-10 нг/кг/мин постепенно увеличивается под контролем системного АД до максимальной — 30 нг/кг/мин. Возможные побочные эффекты — гипотония, гиперемия лица, головные боли, боли в области сердца неопределенного характера, боли в животе, тошнота, диарея, возникают редко.

В 80-е годы прошлого века клиническое использование PG E<sub>1</sub> было связано с проведением острых проб для определе-

ния вазореактивности легочных сосудов. Однако позднее выяснилось, что позитивный эффект длительного назначения PG отмечается даже у тех пациентов с ЛГ, у которых острая проба с вазодилататором была отрицательной. Интересно, что именно эти больные демонстрировали значимые клиническое и гемодинамическое улучшения при длительном лечении ЛГ, при этом достигалось более существенное по сравнению с ОФП снижение ЛСС.

Благоприятные результаты лечения PG были получены как у больных ИЛГ, в т.ч. у детей, так и при ЛГ на фоне системной красной волчанки и других системных заболеваний соединительной ткани, пороков сердца с системно-легочными шунтами, и после хирургической коррекции их, при ВИЧ-инфекции, портолегочной ЛГ. Вопрос о целесообразности назначения PG больным ЛГ вследствие ТЭЛА остается нерешенным, хотя описаны успешные единичные случаи лечения таких пациентов.

Антагонисты рецепторов эндотелина. ЭТ-1 — пептид эндотелиального происхождения, характеризующийся мощным вазоконстрикторным и митогенным свойствами в отношении ГМК. ЭТ-1 связывается с двумя типами рецепторов — ЭТ<sub>А</sub>, локализующимися на ГМК, и ЭТ<sub>В</sub>, локализующимися на эндотелиальных клетках и ГМК. Активация ЭТ<sub>А</sub>- и ЭТ<sub>В</sub>-рецепторов ГМК вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффект. Стимуляция ЭТ<sub>В</sub>-рецепторов способствует клиренсу ЭТ-1 в легких, увеличению продукции NO и освобождению PGX. Исследования экспрессии ЭТ-1 в легочной ткани подтверждают его роль в патогенезе ЛГ, однако не установлено, является ли повышенная продукция ЭТ-1 причиной или следствием ЛГ. Активация системы ЭТ у больных ЛГ служит основанием для использования антагонистов рецепторов

к эндотелину, блокирующих ЭТ<sub>A</sub> – рецепторы или одновременно оба типа рецепторов – ЭТ<sub>A</sub> и ЭТ<sub>B</sub>.

Бозентан – первый препарат из класса антагонистов рецепторов к ЭТ, блокирующий оба типа рецепторов. В рандомизированных исследованиях у больных ЛГ продемонстрировал способность улучшать толерантность к физической нагрузке, ФК, гемодинамические и ЭхоКГ параметры. В исследовании BREATHE-1 при назначении Бозентана в дозах 125 мг или 250 мг/сут. пациентам с ИЛГ и ЛГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани отмечалось существенное по сравнению с группой плацебо улучшение гемодинамических показателей, теста 6-МХ, клинических исходов. У 10% больных, чаще при назначении максимальной суточной дозы Бозентана, на фоне терапии повышались уровни трансаминаз. Отмена Бозентана приводила к нормализации печеночных ферментов.

Назначение препарата рекомендуется больным ИЛГ и ЛГ при склеродермии без существенного легочного фиброза с III и IV ФК (ВОЗ) в дозе 125 мг дважды в сутки с ежемесячным контролем ферментов печени. У больных ЛГ Бозентан может вызывать развитие анемии и задержку жидкости. У женщин, принимающих Бозентан, необходима адекватная контрацепция с учетом возможного тератогенного эффекта. Существует мнение о том, что этот класс препаратов может послужить причиной тестикулярной атрофии и стерильности у мужчин, поэтому необходим контроль спермограммы.

Оксид азота и ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5. NO – мощный эндогенный вазодилататор, селективно действующий на сосуды МКК. NO образуется из L-аргинина под действием кальций-зависимой NO-синтазы. Диффундируя через альвеолярную мембрану, NO попадает в

ГМК артерий и артериол, повышая уровень цГМФ, который инициирует каскад реакций, приводящих, в конечном счете, к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов. Затем NO поступает в системный кровоток, где инактивируется путем связывания с оксигемоглобином с образованием метгемоглобина и нитратов. При ЛГ нарушается синтез NO. В клетках эндотелия больных ИЛГ при иммуногистохимических исследованиях показано снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы.

В 80-е годы прошлого века ингаляционный NO использовался с целью выполнения ОФП для оценки реактивности легочных сосудов и выявления больных с потенциально позитивным эффектом вазодилататоров. Описаны случаи длительного эффективного и безопасного применения ингаляций NO максимально до 1,5 лет у больных ИЛГ.

Больным ЛГ с хорошим эффектом проводятся 2-3-недельные курсы ингаляционного NO 20-40 ppm в течение 5-6 часов в сутки.

Силденафил – мощный селективный ингибитор цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы (тип 5), предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение ЛСС и перегрузку ПЖ. К настоящему времени уже накоплены данные, демонстрирующие хорошую переносимость и эффективность Силденафила у больных ЛГ различной этиологии. В клинических исследованиях Силденафил применялся в разовых дозах 25-100 мг 2-3 раза в сутки и вызывал улучшение гемодинамики и толерантность к физической нагрузке у больных ЛГ. Описаны редкие побочные эффекты препарата: головная боль, заложенность носа, приливы, нарушения зрения, диспепсия. Силденафил рекомендуется больным ЛГ, у которых неэффективна стандартная медикаментозная терапия.

### Комбинированная терапия

Использование для лечения пациентов с ЛГ комбинации лекарственных препаратов, воздействующих на различные патофизиологические механизмы, является чрезвычайно привлекательным подходом. При этом возможно одновременное назначение двух препаратов либо присоединение второго или третьего препарата к предшествующей терапии, которая оказалась недостаточно эффективной.

Возможности использования комбинации Бозентана с PГ или силденафилом у больных ИЛГ и ЛГ на фоне Системных заболеваний соединительной ткани со II и III ФК (ВОЗ) исследуются в рандомизированных исследованиях.

### Хирургическое лечение

Предсердная септостомия. Предсердная септостомия, т. е. создание перфорации в МПП, стала применяться у больных с правожелудочковой СН после наблюдений, что больные ИЛГ с вторичным открытым овальным окном имеют лучшую выживаемость, чем те, у которых МПП сохранена. Создание сброса крови справа-налево позволяет снизить давление в ПП, улучшить функцию ПЖ, увеличить преднагрузку ЛЖ и СВ, что приводит к уменьшению головокружений, синкопе, повышению толерантности к физической нагрузке. Однако с учетом риска возникновения жизнеопасной артериальной гипоксемии и, как следствие, увеличения смертности, особенно у больных с тяжелой правожелудочковой недостаточностью кровообращения, предсердная септостомия показана при неэффективности всех видов медикаментозного лечения или как подготовительный этап перед трансплантацией легких.

Предсердная септостомия рекомендована больным ЛГ с III и IV ФК (ВОЗ) с частыми синкопе или рефрактерной к терапии правожелудочковой СН. Смерт-

ность больных при предсердной септостомии составляет 5-15%.

Тромбэндартерэктомия. Этот вид хирургического лечения больных ЛГ с тромботической обтурацией проксимальных отделов ЛА позволяет уменьшить общее ЛСС, улучшить систолическую функцию ПЖ, толерантность к физической нагрузке, увеличить продолжительность жизни больных.

Тромбэндартерэктомия показана пациентам с ТЭЛА, ИБС, клапанными пороками, ИЛГ (при относительно невысоком ДЛА). Основным противопоказанием к тромбэндартерэктомии служит выраженное поражение паренхимы легких (ОФВ<sub>1</sub> < 30%).

Трансплантация легких или комплекса сердце-легкие. В единственном, проспективном, неконтролируемом исследовании было показано, что 3- и 5-летняя выживаемость после трансплантаций одного или обоих легких, комплекса сердце-легкие у больных ЛГ составила 55% и 45% соответственно. Операции трансплантации одного или обоих легких, комплекса сердце-легкие проводятся у больных ИЛГ. При синдроме Эйзенменгера трансплантацию одного или обоих легких можно комбинировать с коррекцией ДМПП или ДМЖП. Результаты выживаемости после трансплантации одного или обоих легких у больных ЛГ практически одинаковы, поэтому в зависимости от клинической ситуации оправдано использование любого подхода. В большинстве центров предпочитают выполнять билатеральную трансплантацию легких в связи с меньшим числом послеоперационных осложнений.

Трансплантация комплекса сердце-легкие показана больным с синдромом Эйзенменгера и терминальной стадией недостаточности кровообращения, в случае сложных пороков сердца, при ДМЖП.

## Алгоритм лечения больных ЛГ (рисунок 2)

После установления диагноза ЛГ начинают общие мероприятия и лечение АК (при отсутствии противопоказаний), диуретиками при задержке жидкости, кислородотерапией – при гипоксемии, СГ – при рефрактерной правожелудочковой недостаточности и/или суправентрикулярной тахикардии. Острые пробы на вазореактивность должны выполняться всем больным ЛГ. Наиболее вероятный положительный эффект от назначения высоких доз АК, следует ожидать у больных ИЛГ и ЛГ вследствие приема аноректиков. Именно этим больным назначают АК в максимально переносимых дозах; стойкость эффекта должна оцениваться через 3 и 6 месяцев от начала терапии.

Для пациентов с ЛГ I и II ФК рекомендуется стандартная терапия антикоагулянтами, СГ, диуретиками, кислородотерапией, при положительной ОФП – АК. У этих больных возможно использование курсовой терапии PG E<sub>1</sub> или ингаляционным NO. Вопрос о целесообразности назначения этим больным Силденафила или Бозентана остается открытым из-за отсутствия специально запланированных исследований у пациентов с ЛГ I и II ФК. Основной популяцией для изучения новых препаратов для лечения ЛГ в рандомизированных исследованиях были наиболее тяжелые больные ЛГ с III и IV ФК.

Пациенты с отрицательной пробой при I-II ФК должны продолжать медикаментоз-

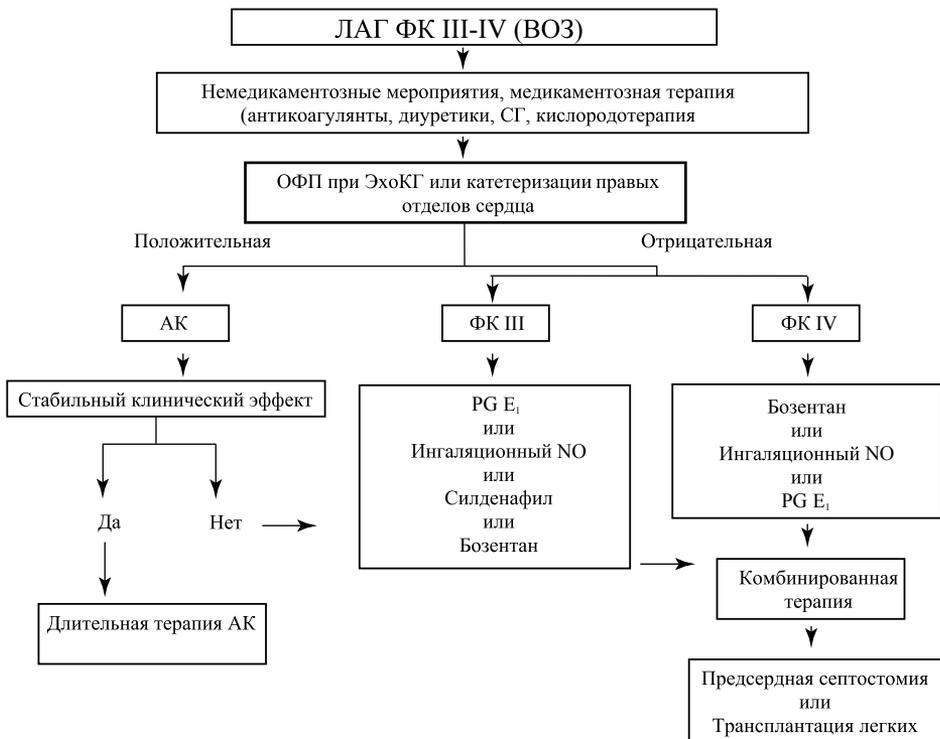


Рис. 2 Алгоритм лечения ЛГ.

ную терапию под тщательным динамическим контролем.

Пациентам с III ФК, отрицательной или положительной ОФП показано курсовое лечение PG E<sub>1</sub> или ингаляционным NO, назначение Бозентана или Силденафила. В настоящее время Силденафил является препаратом выбора для лечения больных ЛГ при неэффективности других лекарственных препаратов. Пациентам с IV ФК рекомендуется применение простаноидов или Бозентана, а также комбинации этих

средств у больных, назначение которым препарата первого или второго выбора не позволяет добиться положительной динамики. Изучение такой стратегии лечения больных ЛГ является целью проводимых в настоящее время рандомизированных исследований.

Хирургические методы лечения: предсердная баллонная септостомия и/или трансплантация легких, показаны при рефрактерной к медикаментозному лечению ЛГ.

## Приложение 1

### Методика выполнения теста 6-МХ

Тест 6-МХ следует проводить в утренние часы. Пациент должен легко позавтракать за 3-4 часа до начала теста, не принимать кардиологических препаратов, не курить, как минимум, за 2 часа до пробы. Для теста 6-МХ в коридоре длиной 30 м делаются незаметные для пациента разметки через каждые 3 м дистанции. В течение 10 минут до теста 6-МХ пациент должен спокойно посидеть. В это время необходимо зачитать ему следующий текст:

«За 6 минут Вам необходимо пройти как можно большее расстояние, при этом нельзя бежать или перемещаться перебежками. Вы будете ходить по коридору туда и обратно. Если появится одышка или слабость, Вы можете замедлить темп ходьбы, остановиться и отдохнуть. Во время отдыха можно прислониться к стене, затем необходимо продолжить ходьбу. Помните, Ваша цель: пройти максимальное расстояние за 6 минут».

Во время теста можно идти за пациентом, не форсируя темп его ходьбы. Каждые 60 сек следует поощрять пациента, произнося спокойным тоном фразы: «Все хорошо» или «Молодец, продолжайте». Нельзя информировать пациента о пройденной дистанции и оставшемся времени. Если пациент замедляет ходьбу, можно напомнить о том, что он может остановиться, отдохнуть, прислониться к стене, а затем как только почувствует, что может идти, продолжить ходьбу. По истечении 6 мин следует попросить пациента остановиться и не двигаться, пока не будет измерено пройденное расстояние. Необходимо измерить расстояние с точностью до 1 м, затем предложить больному присесть и наблюдать за ним, как минимум, 10 мин. В это время он может заполнить форму оценки одышки по Borg G 1982. Не следует сообщать пациенту дистанцию, пройденную в любом из тестов.

## Приложение 2

### Шкала оценки одышки по Borg G 1982

0	отсутствует	5	тяжелая
0,5	очень, очень слабая (едва заметная)	6, 7	очень тяжелая
1	очень слабая	8, 9	очень, очень тяжелая
2	слабая	10	максимальная
3	умеренная		
4	более тяжелая		